

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 305 182**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**DEMANDE  
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

A2

(21)

**N° 76 08645**

Se référant : au brevet d'invention n. 74.33761 du 8 octobre 1974.

---

(54) Nouveaux dérivés de l'isoquinoléine, leur préparation et leur application comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/47; C 07 D 217/24.

(22) Date de dépôt ..... 25 mars 1976, à 14 h 17 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Suisse le 26 mars 1975, n. 3.876/75  
aux noms des inventeurs.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 43 du 22-10-1976.

---

(71) Déposant : Société dite : SANDOZ S.A. Société par actions, résidant en Suisse.

(72) Invention de : Franz Troxler et Erik Wiskott.

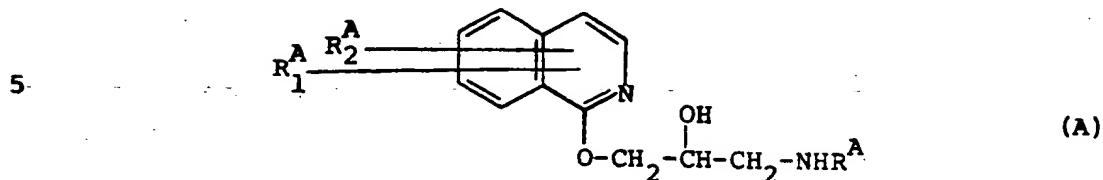
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

---

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Le brevet principal (PV 74 33761) a pour objet des dérivés de l'isoquinoléine répondant à la formule A



dans laquelle

- $R^A$  représente un groupe alkyle inférieur, un groupe cyclo-  
 10 alkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe  $\alpha$ -dialkylpropynyle ou  $\alpha$ -dialkylallyle contenant chacun de 5 à 9 atomes de carbone, un groupe hydroxyalkyle contenant de 2 à 7 atomes de carbone et dont  
 15 le groupe hydroxy est séparé de l'atome d'azote, auquel  $R^A$  est rattaché, par au moins 2 atomes de carbone, un groupe phénéthyle éventuellement substitué par de l'halogène ou par des groupes alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou le groupe adamantyle,
- 20  $R_1^A$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe trifluorométhyle situé en position 5, 6 ou 7 du cycle de l'isoquinoléine, un groupe nitro ou un reste de formule  $-NH-A$  situés en position 4 ou 5 du cycle de l'iso-  
 25 quinoléine, A signifiant le groupe formyle ou un groupe alcanoyle contenant de 2 à 4 atomes de carbone, et
- $R_2^A$  représente un atome d'hydrogène et peut en outre représenter un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone  
 30 lorsque  $R_1^A$  représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone lorsque  $R_1^A$  représente un groupe alcoxy contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- le substituant  $R_1^A$  ou  $R_2^A$  devant toutefois représenter un atome d'hydrogène lorsqu'il se trouve en position 8 du cycle de  
 35 l'isoquinoléine, et  $R_1^A$  ne pouvant pas représenter un atome de fluor lorsqu'il se trouve en position 3 ou 4 du cycle de

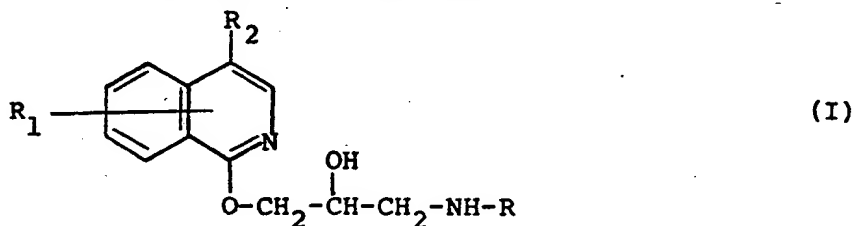
l'isoquinoléine,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule A décrits dans le brevet principal possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et peuvent être utilisés en thérapeutique comme substances actives de médicaments.

En poursuivant ses recherches dans ce domaine, la demanderesse a préparé maintenant des dérivés de l'isoquinoléine tombant sous la portée de la formule générale A mais qui ne sont pas décrits spécifiquement dans le brevet principal, et qui se sont également avérés intéressants du point de vue de leur activité pharmacologique.

La présente addition concerne en particulier les dérivés de l'isoquinoléine répondant à la formule I



dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome de brome en position 7, un groupe méthyle en position 4, 5, 6 ou 7, un groupe tert.-butyle en position 7 ou un groupe nitro en position 4 du cycle de l'isoquinoléine,

$R_2$  signifie l'hydrogène mais doit représenter un groupe méthyle lorsque  $R_1$  représente un groupe méthyle en position 7 du cycle de l'isoquinoléine, et

$R$  représente un groupe tert.-butyle mais doit représenter un groupe  $\alpha, \alpha$ -diméthyl-phénéthyle lorsque  $R_1$  signifie l'hydrogène,

et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

L'invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule I, procédé selon

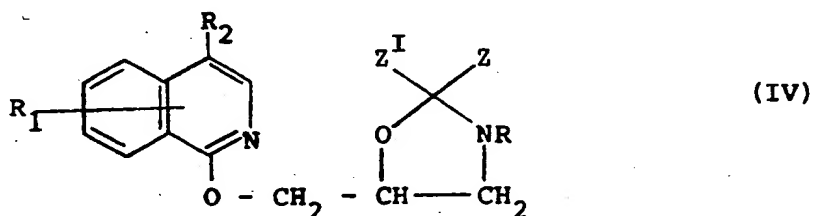
lequel on fait réagir des composés de formule II



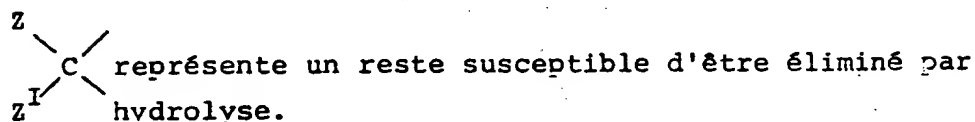
dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données  
et X représente un reste anionique susceptible d'être éliminé,  
10 avec des composés de formule III



dans laquelle R a la signification déjà donnée, ou bien  
on hydrolyse des composés de formule IV



dans laquelle R,  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données et



25 On effectue la réaction des composés de formule  
II avec les composés de formule III et l'hydrolyse des composés  
de formule IV comme décrit dans le brevet principal.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent  
ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes connues.  
30 Le cas échéant, on peut transformer les composés de formule I  
en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou orga-  
niques appropriés, tels que l'acide maléique, l'acide fumarique  
ou l'acide naphthalène-1,5-disulfonique; à partir des sels, on  
peut libérer les bases selon les méthodes habituelles.

35 Les produits de départ de formules II, III et  
IV sont connus ou peuvent être préparés comme décrit dans le

brevet principal.

Les exemples suivants illustrent la présente invention; les températures y sont indiquées en degrés centigrades.


5

#### Exemples 1 à 8

En procédant comme décrit aux exemples 1 et 38 du brevet principal, mais en utilisant les produits de départ appropriés en quantités approximativement équivalentes, on obtient les composés de formule I du tableau I suivant

10

T A B L E A U I

Ex.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sel	Point de fusion
15 1	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	bis(base)fumarate	215-216°
2	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	H	H	naphtalène-1,5-disulfonate	230-232°
3	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7-Br	H	hydrogénomaléate	183-186°
4	"	7-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	naphtalène-1,5-disulfonate	210-213°
20 5	"	4-NO <sub>2</sub>	H	hydrogénomaléate	193-195°
6	"	6-CH <sub>3</sub>	H	bis(base)fumarate	118-120°
7	"	5-CH <sub>3</sub>	H	bis(base)fumarate	116-118°
8	"	7-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	bis(base)fumarate	202-204°

25

Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, les composés de formule I et leurs sels se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacologiques, en particulier par un effet de blocage sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

30

On a déterminé l'effet inhibiteur sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques au moyen de l'oreillette isolée du cobaye battant spontanément. La méthode employée est décrite par K.Saameli dans Helv.Physiol.Acta 25, CR 219-CR 221 (1967). On dispose l'oreillette droite et gauche, à une température de 30°, dans une solution de Tyrode modifiée et oxygénée

35

t on enregistre en continu les variations de l'amplitude. Après un délai de 30 minutes, on ajoute 0,5 ml d'une solution de chlorhydrate de *L*-adrénaline contenant 2,5  $\mu$ moles/ml d'adrénaline, on laisse agir l'adrénaline pendant une minute environ et on lave l'oreillette avec la solution de Tyrode. 20 minutes plus tard, on ajoute la substance à essayer à une concentration déterminée et au bout de 20 minutes, à nouveau 0,5 ml de la solution de chlorhydrate de *L*-adrénaline. On peut déterminer ainsi

- 5 - d'une part l'action propre des composés sur l'amplitude, c'est-à-dire leur activité inotrope,
- 10 - d'autre part l'action que les composés exercent sur l'effet inotrope positif de l'adrénaline, c'est-à-dire l'action inhibitrice qu'ils exercent vis-à-vis de l'adrénaline au
- 15 niveau des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques.

On a rassemblé dans le tableau II suivant les résultats obtenus avec quelques composés de formule I.

Les valeurs indiquées représentent :

- 20 - pour l'action inotrope (négative) : la concentration calculée de substance qui, après 20 minutes d'action, réduit de 10% l'amplitude mesurée juste avant l'administration de la substance;
- 25 - pour l'activité de blocage  $\beta$ -adrénergique : la concentration calculée de substance qui, après 20 minutes d'action, inhibe de 50% l'effet inotrope positif de l'adrénaline, c'est-à-dire qui diminue de 50% l'amplitude des contractions par rapport à celle qu'on a mesurée au début sous l'effet de l'adrénaline seule.

30

(Tableau II voir page suivante)

35

TABLEAU II

5	S u b s t a n c e	Action de blocage $\beta$ -adrénergique (inhibition de 50% de l'action de l'adrénaline sur l'amplitude) en $\mu$ moles/ml	Action inotrope négative (diminution de 10% de l'amplitude) en $\mu$ moles/ml
10	1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino- propoxy)-4-méthyl-isoquinoléine	0,056	0,56
	7-bromo-1-(2-hydroxy-3-tert.- butylamino-propoxy)-isoquinoléine	0,066	4,3
	1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino- propoxy)-6-méthyl-isoquinoléine	0,093	0,46
15	1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino- propoxy)-5-méthyl-isoquinoléine	1,1	3,8

Grâce à ces propriétés, les composés de formule I peuvent être employés en thérapeutique, entre autres, pour le traitement prophylactique et curatif d'affections coronariennes, en particulier de l'angine de poitrine, pour le traitement du syndrome cardiaque hypercinétique, de la sténose aortique sous-valvulaire avec hypertrophie musculaire, ainsi que pour le traitement prophylactique et curatif des troubles du rythme cardiaque et des tachycardies. La dose quotidienne à administrer sera comprise entre environ 2 et 100 mg de substance active, à prendre en une seule fois ou en 2 à 4 doses unitaires contenant environ 0,5 à 50 mg de substance active.

Les composés de formule I se signalent par ailleurs par leur action sur le métabolisme. C'est ainsi qu'ils inhibent la lipolyse et la glycogénolyse stimulées par l'isoprénaline chez le rat, comme il ressort des essais suivants.

L'inhibition de la lipolyse stimulée par l'isoprénaline a notamment été mise en évidence in vitro sur

les cellules adipeuses isolées du tissu adipeux épидидymal du rat. On isole et on prépare ces cellules selon la méthode décrite par M. Rodbell dans J.Biol.Chem. 239, 375-380 (1964). La quantité de glycérol libéré après stimulation au moyen d'isoprénaline donne la mesure de la lipolyse; on la détermine au moyen d'un auto-analyseur, selon la méthode de S.Laurell et coll., Helv.Chim.Acta 13, 317-322 (1966). A des concentrations partant d'environ  $10^{-9}$  moles/litre, les composés de formule I exercent dans cet essai une nette inhibition de la lipolyse.

On a également mis en évidence in vivo l'action inhibitrice exercée par les composés de formule I sur la lipolyse et la glycogénolyse stimulées par l'isoprénaline chez le rat. L'isoprénaline ainsi que le composé à essayer sont administrés par voie sous-cutanée. On détermine les concentrations sanguines en glycérol et en glucose au moyen d'un auto-analyseur, selon la méthode déjà citée de S.Laurell et coll. Dans cet essai, on appelle  $ID_{50}$  la dose qui inhibe de 50% la quantité de glycérol ou de glucose libérée après administration d'une dose de 400  $\mu$ g/kg d'isoprénaline. On a rassemblé dans le tableau III suivant les résultats obtenus avec quelques composés de formule I.

25

TABLEAU III

S u b s t a n c e	$ID_{50}$ en mg/kg (voie sous-cutanée) Inhibition de la	
	lipolyse	glycogénolyse
1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-4-méthyl-isoquinoléine	0,065	0,06
7-bromo-1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)isoquinoléine	0,095	0,033
1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-7-tert.-butyl-isoquinoléine	0,2	0,095



Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement de l'hyperlipidémie et de l'hyperglycémie dues à des états de stress psychique. Ils seront prescrits à des doses quoti-

5 diennes comprises entre environ 1 et 200 mg de substance active, qu'on administrera en une seule fois ou en plusieurs doses unitaires contenant environ 0,25 à 100 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de formule I et leurs sels acceptables

10 du point de vue pharmaceutique peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit sous forme d'une composition pharmaceutique appropriée pour l'administration par la voie orale, rectale ou parentérale. Pour préparer des compositions pharmaceutiques appropriées, on travaille la substance

15 active avec des excipients minéraux ou organiques inertes du point de vue pharmacologique. Comme excipients, on pourra utiliser par exemple :

pour des comprimés et des dragées : le lactose, l'amidon, le talc, l'acide stéarique etc...;

20 pour des sirops : l'eau, le saccharose, le sucre inverti, le glucose etc...;

pour des préparations injectables : l'eau, des alcools, le glycérol, des huiles végétales etc...;

pour des suppositoires : des huiles naturelles ou durcies,

25 des cires, des graisses etc.....

Les compositions pharmaceutiques peuvent en outre contenir des agents de conservation, de dissolution, des stabilisants, des mouillants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants etc..appropriés.

30 Exemple de composition pharmaceutique : comprimés

Bis(base)fumarate de la 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-4-méthyl-isoquinoléine	0,0120 g *
Stéarate de magnésium	0,0010 g
Polyvinylpyrrolidone	0,0040 g
35 Talc	0,0080 g

Amidon de maïs	0,0100 g
Lactose	0,1615 g
Huile de diméthylsilicone	0,0005 g
Polyéthylèneglycol 6000	0,0030 g
5        Pour un comprimé pesant.	<u>0,200 g</u>

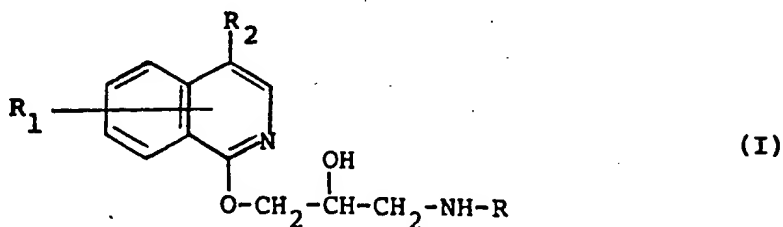
\*) ce qui correspondant à 10 mg de base libre

On mélange à sec la substance active, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol 6000, la polyvinylpyrrolidone, le talc, l'amidon de maïs et le lactose. On granule  
10 le mélange ainsi obtenu avec de l'huile de diméthylsilicone en suspension dans de l'eau, on sèche et on comprime le granulé broyé pour en faire des comprimés.

Avec 100 g du mélange décrit ci-dessus, on peut fabriquer théoriquement 500 comprimés pesant chacun 0,200 g  
15 et contenant chacun 10 mg de substance active (calculée comme base libre).

# REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés de l'isoquinoléine selon le brevet principal, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



dans laquelle

- 10  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome de brome en position 7, un groupe méthyle en position 4, 5, 6 ou 7, un groupe tert.-butyle en position 7 ou un groupe nitro en position 4 du cycle de l'isoquinoléine,
- 15  $R_2$  signifie l'hydrogène mais doit représenter un groupe méthyle lorsque  $R_1$  représente un groupe méthyle en position 7 du cycle de l'isoquinoléine, et
- $R$  représente un groupe tert.-butyle mais doit représenter un groupe  $\alpha,\alpha$ -diméthyl-phénéthyle lorsque  $R_1$  signifie l'hydrogène,
- 20 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

2.- La 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-4-méthyl-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

25 3.- La 1-[2-hydroxy-3-( $\alpha,\alpha$ -diméthyl-phénéthyl)amino-propoxy]isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

4.- La 7-bromo-1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

30

5.- La 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-7-tert.-butyl-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

6.- La 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-4-nitro-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

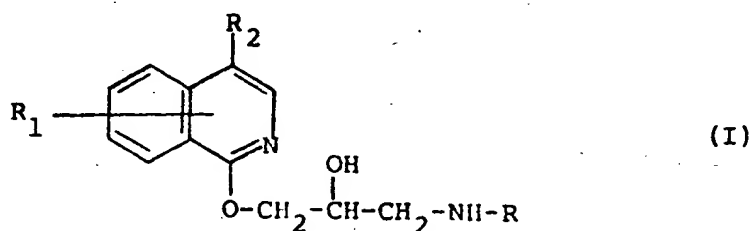
35

7.- La 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-6-méthyl-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

8.- La 1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)-5-méthyl-isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

9.- La 4,7-diméthyl-1-(2-hydroxy-3-tert.-butylamino-propoxy)isoquinoléine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

10.- Un procédé de préparation des dérivés de l'isoquinoléine répondant à la formule I



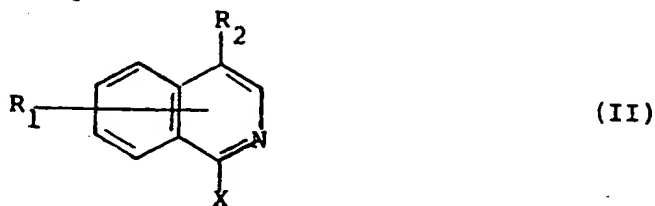
dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome de brome en position 7, un groupe méthyle en position 4, 5, 6 ou 7, un groupe tert.-butyle en position 7 ou un groupe nitro en position 4 du cycle de l'isoquinoléine,

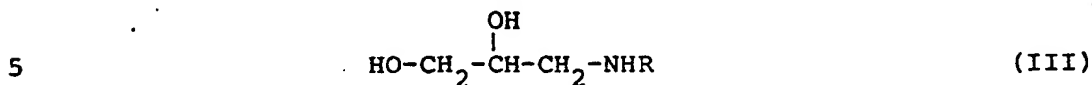
$R_2$  signifie l'hydrogène mais doit représenter un groupe méthyle lorsque  $R_1$  représente un groupe méthyle en position 7 du cycle de l'isoquinoléine, et

$R$  représente un groupe tert.-butyle mais doit représenter un groupe  $\alpha,\alpha$ -diméthyl-phénéthyle lorsque  $R_1$  signifie l'hydrogène,

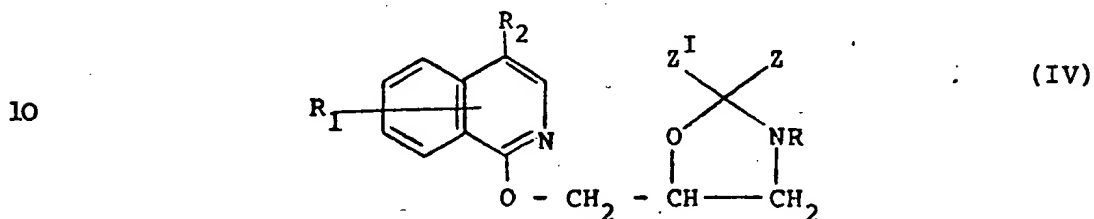
et de leurs sels, caractérisé en ce que  
- on fait réagir des composés de formule II



dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données et X représente un reste anionique susceptible d'être éliminé, avec des composés de formule III



dans laquelle R a la signification déjà donnée, ou  
- on hydrolyse des composés de formule IV

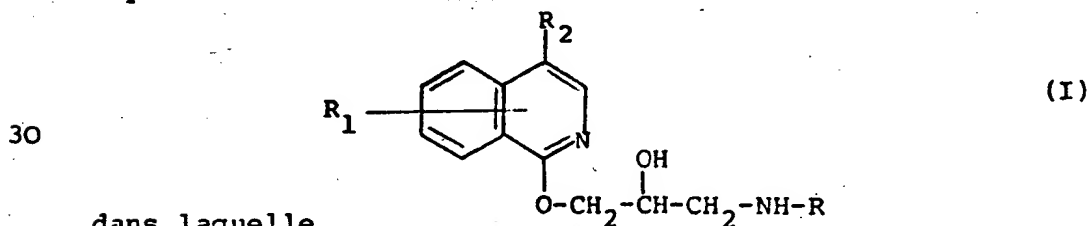


15 dans laquelle R,  $R_1$  et  $R_2$  ont les significations déjà données, et  $\begin{array}{c} \text{Z} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Z} \end{array}$  représente un reste susceptible d'être

éliminé par hydrolyse,  
et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I  
20 ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

11.- L'application en thérapeutique des dérivés de l'isoquinoléine spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 9, à titre de principes actifs de médicaments.

25 12.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de l'isoquinoléine répondant à la formule I



dans laquelle

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un atome de brome en position 7, un groupe méthyle en position 4, 5, 6 ou 7, un  
35 groupe tert.-butyle en position 7 ou un groupe nitro en position 4 du cycle de l'isoquinoléine,

$R_2$  signifie l'hydrogène mais doit représenter un groupe méthyle lorsque  $R_1$  représente un groupe méthyle en position 7 du cycle de l'isoquinoléine, et

5 R représente un groupe tert.-butyle mais doit représenter un groupe  $\alpha,\alpha$ -diméthyl-phénéthyle lorsque  $R_1$  signifie l'hydrogène,

à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

10 13.- Un médicament caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de l'isoquinoléine spécifié à l'une quelconque des revendications 2 à 9, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15 14.- Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 12 et 13, en association avec des excipients et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.